

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3531 144 A1

⑥ Int. Cl. 4:
A61L 27/00
C 08 K 3/32
C 08 L 29/04

⑳ Aktenzeichen: P 35 31 144.4
㉑ Anmeldetag: 30. 8. 85
㉒ Offenlegungstag: 27. 3. 86

Abdruck

DE 3531 144 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③④

25.09.84 JP 59-200129 25.09.84 JP 59-200130
25.09.84 JP 59-200131

㉑ Anmelder:

TDK Corporation, Tokio/Tokyo, JP

㉒ Vertreter:

Beetz sen., R., Dipl.-Ing.; Beetz jun., R., Dipl.-Ing.
Dr.-Ing.; Timpe, W., Dr.-Ing.; Siegfried, J., Dipl.-Ing.;
Schmitt-Fumian, W., Privatdozent, Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

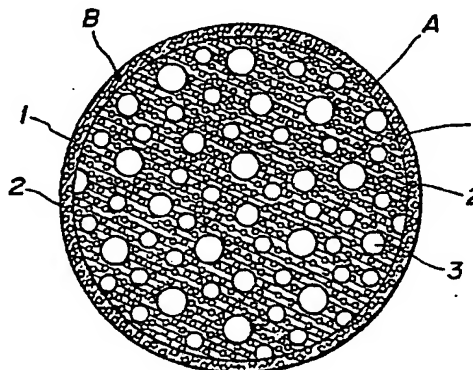
㉓ Erfinder:

Takata, Susumu; Wakabayashi, Shoichi,
Tokio/Tokyo, JP; Noma, Hiroyasu, Mitaka,
Tokio/Tokyo, JP; Wakatsuki, Tatsuya, Tokio/Tokyo,
JP

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Poröses Hydroxyapatitmaterial und seine Verwendung

Das gesinterte poröse Hydroxyapatitmaterial der Erfindung ist als künstliches Knochenersatzmaterial entweder in einer körnigen und aufgeschlämmten Form in einer physiologischen Salzlösung, die als Füllmaterial für verlorene Teile oder Hohlräume von Knochen verwendet wird, oder in einer Form eines geformten Prothesen-Knochenersatzteils brauchbar. Das erfindungsgemäße Material ist charakteristisch im offenporigen Gefüge von Mikroporen (2) mit einer Porendurchmesserverteilung im Bereich von 0,01 bis 0,10 mm und einer Porosität im Bereich von 20 bis 50%. Wenn das Material in der Form einer körnigen Knochenfüllung verwendet wird, sollte dessen Teilchendurchmesser im Bereich von 0,1 bis 2,0 mm liegen. Wenn das Material als der Prothesen-Knochenersatzteil verwendet wird, sollte der geformte Körper aus der Matrix (1, 2) des erfindungsgemäßen mikroporösen Materials und Poren (3) mit einer Porendurchmesserverteilung im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm gebildet sein. Wenn eine erhöhte Biegefestigkeit erwünscht ist, sollte der Prothesenteil vorzugsweise einen Kern-Überzugsschicht-Aufbau haben, bei dem die Matrix (1, 2) des Kerns (A) und die Überzugsschicht (B) einer Dicke von 0,1 bis 2 mm aus dem erfindungsgemäßen mikroporösen Material gebildet sind, wobei der Kern (A) aus der Matrix (1, 2) und zusätzlich Poren (3) einer Durchmesserverteilung von 0,2 bis 2,0 mm durch die Matrix gebildet ist.



DE 3531 144 A1

BEETZ & PARTNER

Steinsdorfstr. 10 · D-8000 München 22
Telefon (089) 227201 - 227244 - 295910
Telex 522048 - Telegramm Allpat* München
o 24-37.984P (37.985H)

Patentanwälte

European Patent Attorneys

3531144

Dipl.-Ing. R. BEETZ sen.

Dr.-Ing. R. BEETZ jun.

Dr.-Ing. W. TIMPE

Dipl.-Ing. J. SIEGFRIED

Priv.-Doz. Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. W. SCHMITT-FUMIAN

Dipl.-Ing. K. LAMPRECHT † 1981

30. Aug. 1985

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Gesintertes Hydroxyapatitmaterial,
gekennzeichnet durch
eine Kornform aus Körnern eines Durchmessers im Bereich
von 0,1 bis 2,0 mm mit einem offenporigen Gefüge von
Mikroporen mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Be-
reich von 0,01 bis 0,10 mm und einer Porosität im Be-
reich von 20 bis 50 %.
2. Hydroxyapatitmaterial nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß es mit einer physiologischen Salzlösung aufgeschlämmt
ist.
3. Hydroxyapatitmaterial nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Menge der Salzlösung im Bereich von 50 bis 200 Gew.%
der Körner des gesinterten porösen Hydroxyapatitmate-
rials liegt.
4. Gesintertes Hydroxyapatitmaterial,
gekennzeichnet durch
die Form eines Knochenersatzteils mit einem offenporigen
Gefüge von Mikroporen (2) mit einer Porendurchmesser-Ver-
teilung im Bereich von 0,01 bis 0,10 mm und von Poren (3)

024-(85-106)-T/Ho

ORIGINAL INSPECTED

mit einer Porendurchmesser-
verteilung im Bereich von 0,2
bis 2,0 mm.

5. Hydroxyapatitmaterial nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Porosität des Materials im Bereich von 30 bis
40 % liegt.

6. Hydroxyapatitmaterial nach Anspruch 4 oder 5,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Knochenersatzteil einen Aufbau aus Kern und Über-
zug aufweist, wobei der Kern (A) die Mikroporen (2) mit
einer Porendurchmesser-
verteilung im Bereich von 0,01 bis
0,10 mm und die Poren (3) mit einer Porendurchmesser-
verteilung im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm enthält und die
darauf gebildete Überzugsschicht (B) nur Mikroporen (2)
mit einer Porendurchmesser-
verteilung im Bereich von 0,01
bis 0,10 mm enthält.

7. Hydroxyapatitmaterial nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Überzugsschicht (B) eine Dicke im Bereich von
0,1 bis 2,0 mm aufweist.

8. Verwendung des Hydroxyapatitmaterials nach einem
der Ansprüche 1 bis 3 als künstliches Knochenersatz-
Füllmaterial.

TDK Corporation
Tokyo-to, Japan

Poröses Hydroxyapatitmaterial und seine Verwendung

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues poröses Hydroxyapatitmaterial, das sich zur Verwendung als ein künstlicher Knochenersatz eignet, oder insbesondere auf ein poröses Hydroxyapatitmaterial, das als eine körnige Füllung in einem Hohlraum oder einem verlorenen Teil von Knochen und auch als ein gesinterter Körper für Knochenprothesen auf den Gebieten der Zahnheilkunde, der plastischen Mundchirurgie, der Orthopädie u. dgl. verwendbar ist.

Eines der Probleme bei der Zahnbehandlung ist die Absorption des röhrenförmigen Knochens nach der Zahnextraktion, wodurch eine Instabilität bei der Befestigung eines künstlichen Zahns auftritt, die ein Füllmaterial erfordert. Bei der plastischen Mundchirurgie- und Orthopädiebehandlung ist es eine übliche Praxis, für einen bei einem Verkehrsunfall oder als Ergebnis eines Knochentumors verlorenen Knochen eine Prothese mit einem Material für Knochenersatz einzusetzen. Obwohl eine Knochenautotransplantation, d.h. die Einpflanzung eines von einem Körperteil eines Patienten entnommenen Knochenstücks in den verlorenen Teil oder Hohlraum im Knochen desselben Patienten, ein vom physiologischen Standpunkt bevorzugter Weg ist, tritt eine für den Patienten unvermeidliche sehr ernstliche physische und psychologische Belastung bei der Knochenautotransplantation auf, da das für die Autotransplantation verwendete Knochenstück einem heilen Knochengewebe des Patienten

ten selbst entnommen werden muß. Es braucht wohl nicht erwähnt zu werden, daß kein Knochenstück für die Autotransplantation mit einem genügend großen Volumen erhältlich ist, um einen großen verlorenen Teil des Knochens zu ersetzen. Daher wurden und werden intensive Untersuchungen durchgeführt, um ein künstliches Material zum Knochenersatz als Füllung eines Knochenhohlraums oder als Prothesenteil eines Knochens zu entwickeln. Ein solches künstliches Knochenersatzmaterial muß verschiedenen Anforderungen genügen, z.B. sind ein hoher Grad an Sicherheit oder Fehlen von Giftigkeit, eine ausreichende mechanische Festigkeit, eine gute Affinität zum lebenden Körpergewebe, in das das Material zur Bildung einer festen Bindung damit eingebettet oder implantiert wird, und andere zu nennen. Weiter ist es manchmal erwünscht, daß das implantierte künstliche Material spontan absorbiert wird und im Lauf der Zeit unter Ersatz durch ein neu gebildetes Knochengewebe verschwindet. In dieser Hinsicht sind Prothesenteile aus einem Metall, wie z.B. Titan, rostfreiem Stahl, Aluminium u.dgl. wegen fehlender Teilnahme am Stoffwechsel trotz ihrer mechanischen Festigkeiten nicht immer befriedigend. Wenn eine Prothese aus diesen nicht am Stoffwechsel teilnehmenden Materialien verwendet wird, muß sie durch Operation nach vollständiger Heilung entfernt oder im Körper des Patienten dauernd, jedoch mit einer Besorgnis ungünstiger Einflüsse dadurch als Fremdkörper gelassen werden.

Eine Klasse von aussichtsreichen künstlichen Knochenersatzmaterialien, die in neuerer Zeit unter Berücksichtigung dieser Anforderungen entwickelt wurden, umfassen Tricalciumphosphat, Hydroxyapatit, ein besonderes Calciumphosphat eines apatitähnlichen kristallinen Gefüges u.dgl. in einer gesinterten Form, und umfangreiche Untersuchungen sind im Gange, um künstliche Knochen, künstliche Gelenke, künstliche Zahnwurzeln u.dgl. unter Verwendung dieser Materialien zu entwickeln.

Es ist eine erwünschte Bedingung, daß die künstlichen Knochen, künstlichen Zahnwurzeln u\ dgl. Ersatzkörper ein poröses Gefüge haben, um die Bildung einer festen Bindung zwischen dem lebenden Körpergewebe und dem darin eingepflanzten Ersatzkörper durch das sich ausdehnende Wachstum des lebenden Körpergewebes in die Poren des porösen Ersatzkörpers zu erleichtern. In diesem Zusammenhang wurde in den JP-Patentanmeldungen Kokai 56-149389 und 57-7856 ein Vorschlag zur Verwendung eines porösen gesinterten Körpers aus Calciumphosphat gemacht, in dem die Porendurchmesser im Bereich von 0,03 bis 1,2 mm liegen. Dieser poröse Sinterkörper aus Calciumphosphat ist jedoch als künstlicher Knochenersatz wegen der Sprödigkeit und unzureichender mechanischer Festigkeitswerte kaum brauchbar. Das Material ist auch hinsichtlich der Absorptivität im lebenden Körper und der Ersetzbarkeit durch neu gebildetes Knochengewebe aufgrund des dichten Gefüges des Basismaterials wenig befriedigend.

Bezüglich eines in einem Hohlraum von Knochen verwendeten körnigen Füllmaterials wurde in der JP-Patentanmeldung Kokai 56-54841 ein pulverförmiges Produkt aus Calciumphosphat mit einem apatitähnlichen kristallinen Gefüge und einem Kristallitdurchmesser im Bereich von 5 nm bis 10 µm vorgeschlagen, das zum Füllen eines Hohlraums oder eines verlorenen Teils eines Knochens in der Form einer Aufschlammung mit Zusatz einer physiologischen Salzlösung verwendet wird. Ein Problem bei diesem pulverförmigen Material ist, daß die Teilchen dieses Produkts, da sie so feinteilig sind, manchmal an der Wundoberfläche der Haut haften und daher Schwierigkeiten in der Wundnaht verursachen.

Der Erfindung liegt daher die Hauptaufgabe zugrunde, ein Knochenersatzmaterial, das von den vorstehend erläuterten Problemen und Nachteilen der bekannten Materialien frei ist, auf Basis von gesintertem Hydroxyapatitmaterial zu ent-

wickeln, das entweder als ein körniges Füllmaterial für Knochenhohlräume oder als Prothesenteil in der Form eines gesinterten Körpers verwendbar ist.

Gegenstand der Erfindung, womit diese Aufgabe gelöst wird, ist einerseits ein gesintertes Hydroxyapatitmaterial, das durch eine Kornform aus Körnern eines Durchmessers im Bereich von 0,1 bis 2,0 mm mit einem offenporigen Gefüge von Mikroporen mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Bereich von 0,01 bis 0,10 mm und einer Porosität im Bereich von 20 bis 50 % gekennzeichnet ist.

Dieses Hydroxyapatitmaterial kann mit einer physiologischen Salzlösung aufgeschlämmt werden, deren Menge vorzugsweise im Bereich von 50 bis 200 Gew.% der Körner des gesinterten porösen Hydroxyapatitmaterials liegt, und kann als künstliches Knochenersatz-Füllmaterial verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung, womit die genannte Aufgabe gelöst wird, ist andererseits ein gesintertes Hydroxyapatitmaterial, das durch die Form eines Knochenersatzteils mit einem offenporigen Gefüge von Mikroporen mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Bereich von 0,01 bis 0,10 mm und von Poren mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm gekennzeichnet ist.

Die Porosität dieses Materials liegt ebenfalls im Bereich von 20 bis 50 %, vorzugsweise im Bereich von 30 bis 40 %.

Die Porendurchmesser-Verteilung der Mikroporen liegt vorzugsweise im Bereich von 0,02 bis 0,1 mm.

Eine besondere Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß der Knochenersatzteil einen Aufbau aus Kern und Überzug aufweist, wobei der Kern die Mikroporen mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Bereich von 0,01 bis 0,10 mm und

die Poren mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm enthält und die darauf gebildete Überzugsschicht nur Mikroporen mit einer Porendurchmesser-Verteilung im Bereich von 0,01 bis 0,10 mm enthält. So ergibt sich eine höhere Gesamtfestigkeit des Knochenersatzteils. Die Überzugsschicht weist zweckmäßig eine Dicke im Bereich von 0,1 bis 2,0 mm auf.

Die Erfindung wird im folgenden, z.B. anhand der Zeichnung, näher erläutert; darin zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Querschnitts eines Knochenprothesenteils gemäß der Erfindung mit zwei Porenarten verschiedener Porendurchmesser; und

Fig. 2 eine schematische Darstellung eines Querschnitts eines Knochenprothesenteils gemäß der Erfindung mit einem Aufbau aus Kern und Überzug.

Der oben erwähnte mikroporöse Hydroxyapatitkörper kann, wenn man die für Füllzwecke als Produktform geeignete körnige Form anstrebt, z.B. durch Vermischen von 100 Gewichtsteilen eines pulverförmigen Hydroxyapatits mit einer möglichst feinen Teilchengrößenverteilung oder im Bereich von 0,1 bis 10 μ m mit 25 bis 100 Gewichtsteilen eines thermisch zersetzbaren pulverförmigen Materials mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm und Granulieren der pulverförmigen Mischung zu Körnern mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 0,1 bis 3 mm nach einem bekannten Verfahren, ggf. unter Zumischung eines geeigneten Bindemittels, wie z.B. einer wäßrigen Lösung von Polyvinylalkohol, und durch nachfolgende Calcinierung und Sinterung der Körner bei einer Temperatur im Bereich von 900 bis 1400 °C hergestellt werden.

Der bei dieser Herstellung verwendete pulverförmige Ausgangshydroxyapatit kann entweder ein synthetischer Hydroxy-

apatit, der nach einem Naßverfahren oder Trockenverfahren gewonnen wurde, oder ein sog. Lebewerkörper-Hydroxyapatit sein, der aus Knochen und Zähnen verschiedener Arten von Wirbeltieren erhalten wurde. Obwohl es vom Gesichtspunkt der Produktqualität erwünscht ist, daß der pulverförmige Hydroxyapatit eine möglichst feine Teilchengrößenverteilung hat, ist es üblicherweise praktisch, daß dessen Durchschnittsteilchendurchmesser im Hinblick auf die Kapazität der Pulverisierungsmaschine und des Teilchengrößenklassierers und der Leichtigkeit der Handhabung eines zu einer geeigneten Feinheit unterteilten pulverförmigen Materials im Bereich von 0,1 bis 10 μm ist.

Das mit dem Hydroxyapatitpulver vermischte, thermisch zersetzbare pulverförmige Material dient zum Zurücklassen eines offenporigen Gefüges mit einem gewünschten Mikroporendurchmesser im gesinterten Gefüge der Hydroxyapatitteilchen, so daß das pulverförmige Material im wesentlichen einen Durchschnittsteilchendurchmesser im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm haben sollte. Um dem anderen wesentlichen Erfordernis des gesinterten mikroporösen Hydroxyapatitmaterials bezüglich der Porosität im Bereich von 20 bis 50 % zu genügen, soll die Mischung des pulverförmigen Hydroxyapatits und des thermisch zersetzbaren pulverförmigen Materials vorzugsweise aus 100 Gewichtsteilen des ersteren und 25 bis 100 Gewichtsteilen des letzteren hergestellt werden. Wenn die Menge des thermisch zersetzbaren pulverförmigen Materials kleiner als in dem genannten Bereich ist, würde der erhaltene gesinterte mikroporöse Hydroxyapatitkörper eine Mikroporosität von weniger als 20 % haben, so daß die Entwicklung des offenporigen Gefüges ungenügend sein kann. Wenn seine Menge zu groß ist, würde andererseits die Mikroporosität des Sinterkörpers übermäßig groß mit dementsprechend unvermeidbarer mechanischer Brüchigkeit des Gefüges sein. Das zweckmäßig für diesen Zweck verwendete thermisch zersetzbare pulverförmige Material ist beispielsweise kristalline Cellulo-

se, obwohl die Erfindung nicht besonders darauf beschränkt ist.

Das Mischen der Pulver des Hydroxyapatits und des thermisch zersetzbaren Materials, z.B. der kristallinen Cellulose, kann auf einigen verschiedenen, in der herkömmlichen Pulver-technologie bekannten Wegen erfolgen. Beispielsweise ist der einfachste Weg das direkte Trockenmischen der Pulver in einer geeigneten Pulvermischmaschine, wie z.B. einem V-Mischer. Alternativ ist es möglich, daß der pulverförmige Hydroxyapatit allein vorab zu Körnern mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 0,02 bis 0,2 mm granuliert wird und die Körner dann mit der kristallinen Cellulose vermischt werden. Weiter wird alternativ das Pulver der kristallinen Cellulose mit Wasser oder einem anderen Lösungsmittel angefeuchtet und dann mit dem pulverförmigen Hydroxyapatit bestreut, um damit bedeckt zu werden. Die so hergestellte pulverförmige Mischung wird in einem bekannten Granulierer mit wahlweiser Zumischung eines Bindemittels, wie z.B. einer wäßrigen Lösung von Polyvinylalkohol, zu Körnern mit einer gewünschten Teilchengrößenverteilung granuliert und calciniert und bei einer Temperatur im Bereich von 900 bis 1400 °C gesintert. Der Teilchendurchmesser der Körner vor der Calcinierung und Sinterung sollte unter Berücksichtigung des Schrumpfens der Teilchen während der Erhitzung so bestimmt werden, um einen Teilchendurchmesser im Bereich von 0,1 bis 2 mm nach der Calcinierung und Sinterung zu ergeben. Die Zeitdauer für die Calcinierung und Sinterung ist gewöhnlich im Bereich von 0,5 bis 3 h, um eine vollständige thermische Zersetzung und Verflüchtigung des thermisch zersetzbaren pulverförmigen Materials zu erreichen.

Der oben erwähnte Teilchendurchmesser ist beim gesinterten mikroporösen Hydroxyapatit in der körnigen Form für Füllzwecke gemäß der Erfindung wesentlich. Wenn die Körner feiner, als oben angegeben, sind, entstehen Nachteile bei ihrer

Verwendung zum Füllen infolge von an der Wundoberfläche haftenden Teilchen, die das Verheilen der Wunde stören, auch wenn die Körner in der Form einer Aufschlammung oder Paste unter Zumischung einer physiologischen Salzlösung verwendet werden. Wenn die Körner gröber, als oben angegeben, sind, kann andererseits keine für den Füllzweck geeignete Aufschlammung oder Paste unter Zumischung einer physiologischen Salzlösung hergestellt werden. Im übrigen kann eine Aufschlammung oder Paste der mikroporösen Körner erhalten werden, indem man die Körner und eine physiologische Salzlösung in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 2:1 bis 1:2 vermischt.

Die oben beschriebene poröse künstliche Knochenfüllung ist ein gesintertes körniges Hydroxyapatitmaterial mit einem offenporigen Gefüge einer besonderen Porendurchmesser-Verteilung und ist sehr vorteilhaft, wenn sie zum Füllen eines Knochenhohlraums oder eines verlorenen Teils eines Knochens verwendet wird, was der besonderen Kombination der Parameter, nämlich des Teilchendurchmessers, der im Bereich von 0,1 bis 2,0 mm ist, des Porendurchmessers, der im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm ist, und der Porosität, die im Bereich von 20 bis 50 % ist, aufgrund der Leichtigkeit der Bildung einer festen Bindung mit dem Lebewerkörpergewebe, des wachsenden Eindringens der Osteoklastzellen mit einem Durchmesser von 50 bis 100 μ m in die Poren und der Auflösung und Absorption der Füllung durch die Aktivität der Osteoklastzellen unter vollständigem Ersatz durch den neu gebildeten Knochen mittels der Osteoklastzellen zu verdanken ist.

Zusätzlich zur oben beschriebenen Anwendung als künstliche Knochenfüllung in der Form von Körnern kann der poröse gesinterte Hydroxyapatitkörper gemäß der Erfindung auch ein poröser Formkörper sein, der als Knochenersatzteil in Form der Prothese brauchbar ist. Es wurde gefunden, daß der Prothesen-Knochenersatzteil gemäß der Erfindung besonders brauchbar ist, wenn er ein Gefüge aufweist, das aus einer Matrix gebildet ist, die selbst porös mit Mikroporen eines

11

Durchmessers im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm oder vorzugsweise von 0,02 bis 0,1 mm und größeren, in der Matrix verteilten Poren mit einem Durchmesser im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm unter Erhalten einer Porosität von 20 bis 50 % ist. Mit anderen Worten hat der Prothesen-Knochenersatzteil gemäß der Erfindung Poren, die sich bezüglich des Porendurchmessers in zwei Gruppen einteilen lassen, nämlich eine erste Gruppe der Poren mit einem Porendurchmesser im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm und die zweite Gruppe der Poren mit einem Porendurchmesser im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm.

Ein solcher Prothesen-Knochenersatzteil gemäß der Erfindung kann beispielsweise nach dem im folgenden beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Das Ausgangsmaterial ist ein Hydroxyapatitpulver mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 0,1 bis 10 μm , das entweder ein synthetischer Naßverfahren- oder Trockenverfahren-Hydroxyapatit oder ein Lebewerkörper-Hydroxyapatit sein kann, der aus Knochen oder Zähnen von Wirbeltieren gewonnen wurde. Ein solches, in einer Menge von 100 Gewichtsteilen genommenes feinteiliges Hydroxyapatitpulver wird gleichmäßig mit 10 bis 40 Gewichtsteilen eines ersten thermisch zersetzbaren pulverförmigen Materials mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm und 10 bis 40 Gewichtsteilen eines zweiten thermisch zersetzbaren pulverförmigen oder körnigen Materials mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 0,2 bis 2,0 mm vermischt, und diese Pulvermischung wird zu einer gewünschten Form eines Knochenersatzteils geformt, worauf eine Calcination und eine Sinterung bei einer Temperatur im Bereich von 900 bis 1400 °C folgen. Falls erwünscht, kann das Sintern unter Verwendung einer Heißpresse bei einem Druck von 300 bis 1000 bar durchgeführt werden.

Es ist wesentlich, daß zwei Gruppen von thermisch zersetzbaren Materialien jeweils in der oben angegebenen Menge

verwendet werden, damit der Sinterkörper in die zwei Porendurchmessergruppen unterteilte Poren haben kann. Die oben angegebene Menge jeder Gruppe der thermisch zersetzbaren Materialien ist wesentlich, damit der Sinterkörper ein offenzelliges Gefüge haben und gleichzeitig für einen Knochenersatz brauchbare hohe mechanische Festigkeiten beibehalten kann. Das thermisch zersetzbare Material ist vorzugsweise eine kristalline Cellulose, obwohl es darauf nicht beschränkt ist.

Das Verfahren zum Vermischen des pulverförmigen Hydroxyapatits und der kristallinen Cellulosepulver ist nicht besonders beschränkt und umfaßt alle herkömmlichen Verfahren, die zum Erhalten einer gleichmäßigen Pulvermischung geeignet sind. Beispielsweise können das Hydroxyapatitpulver und die beiden Gruppen der kristallinen Cellulosepulver direkt in einer geeigneten Mischmaschine vermischt werden. Alternativ wird das Hydroxyapatitpulver zunächst allein zu Körnern mit einem Durchmesser von 0,02 bis 0,2 mm granuliert, worauf die Vermischung mit den kristallinen Cellulosepulvern folgt. Weiter können alternativ die kristallinen Cellulosepulver mit Wasser oder anderen Lösungsmitteln befeuchtet werden, und das Hydroxyapatitpulver wird auf die befeuchteten Teilchen der kristallinen Cellulose aufgestäubt. Die Pulvermischung wird, nach Zumischen eines Bindemittels wie Polyvinylalkohol in einer wäßrigen Lösung bei Bedarf, durch Kompressionsformen zu einer gewünschten Form eines Knochenersatzes geformt und bei einer Temperatur im Bereich von 900 bis 1400 °C üblicherweise 0,5 bis 3 h gesintert.

Es ist weiter auch zweckmäßig, daß eine pulverförmige Mischung, die aus 100 Gewichtsteilen des Hydroxyapatitpulvers und 10 bis 40 Gewichtsteilen des ersten, d.h. feineren Pulvers des thermisch zersetzbaren Stoffes mit einem Teilchendurchmesser von 0,01 bis 0,1 mm hergestellt wurde,

zunächst zu Körnern granuliert wird und die Körner dann mit 10 bis 40 Gewichtsteilen des zweiten, d.h. gröberen Pulvers des thermisch zersetzbaren Stoffes mit einem Teilchendurchmesser von 0,2 bis 2 mm und, falls erforderlich, zusammen mit einem Bindemittel vermischt werden, worauf das Formen zu einer gewünschten Form eines Knochenersatzes folgt, der zu sintern ist.

Obwohl die mikroporöse Matrix des erfindungsgemäßen Knochenersatzteils eine Biegefestigkeit von 1374 bis 1472 N/cm² an sich hat, hat der so hergestellte künstliche Prothesen-Knochenersatzteil als ganzer gewöhnlich eine Biegefestigkeit von 785 bis 1275 N/cm² mit einer Gesamtporosität von 30 bis 40 % und einer Wasserabsorptivität von 20 bis 40 Gew. %.

Im folgenden wird das Porengefüge des so hergestellten künstlichen Knochenersatzteils anhand der Zeichnung erläutert. Fig. 1 ist eine vergrößerte schematische Darstellung eines Teilquerschnitts des erfindungsgemäßen künstlichen Knochenersatzteils, dessen Gefüge aus der Matrix 1 gebildet wird, die ein mikroporöses gesintertes Hydroxyapatitmaterial mit gleichmäßig verteilten Mikroporen 2 mit einem Porendurchmesser von 0,01 bis 0,1 mm und gleichmäßig durch die Matrix 1 verteilten größeren Poren 3 mit einem Porendurchmesser von 0,02 bis 2 mm ist.

Die besondere Porendurchmesserverteilung im erfindungsgemäßen Knochenersatzteil ermöglicht ein wachsendes Eindringen der Kapillaren mit einem Durchmesser von 7 bis 10 µm in die Poren zur Erleichterung der Bildung von Knochengewebe durch die Knochenbildungszellen und der spontanen Absorption des Hydroxyapatits durch das Auftreten der osteoklastartigen, vielkernigen Riesenzellen, so daß der erfindungsgemäße Knochenersatzteil für Prothesen in der Orthopädie und der plastischen Mundchirurgie sehr gut brauchbar ist.

14

3531144

Der oben beschriebene künstliche Knochenersatzteil hat eine ausreichend hohe mechanische Festigkeit oder Gesamtbiegefestigkeit von 785 bis 1275 N/cm², die für die meisten Zwecke geeignet ist, doch ist es manchmal erwünscht, die Gesamtbiegefestigkeit des Teils mit dem Ziel zu steigern, den herkömmlich aus rostfreiem Stahl oder anderen Metallen hergestellten Hochfestigkeits-Prothesenteil zu ersetzen. Hierzu setzten die Erfinder ihre Untersuchungen fort und gelangten zu einer Verbesserung, wonach ein Knochenersatzteil mit einer höheren Biegefestigkeit hergestellt werden kann, indem man den oben beschriebenen Knochenersatzteil mit einer binären Porendurchmesser-Verteilung als Kern wenigstens auf einem Teil seiner Oberfläche mit einer Überzugsschicht einer Dicke von 0,1 bis 2 mm versieht, die aus einem mikroporösen gesinterten Hydroxyapatitkörper gebildet ist, in dem die Poren einen Durchmesser im Bereich von 0,01 bis 0,1 mm aufweisen. Auf diese Weise ist es leicht, einen Knochenersatzteil mit einer Gesamtbiegefestigkeit von 1570 N/cm² oder mehr zu erhalten. Trotz der verhältnismäßig dichten, auf dem Kern gebildeten Überzugsschicht ist ein solcher Knochenersatzteil des Aufbaus aus Kern und Überzugsschicht physiologisch recht befriedigend, wenn er in Prothesen verwendet wird.

Der vorstehend erwähnte Knochenersatzteil des zusammengesetzten Aufbaus aus Kern und Überzugsschicht kann hergestellt werden, indem man zuerst eine pulverförmige Mischung, die aus 100 Gewichtsteilen eines feinen Hydroxyapatitpulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,1 bis 10 µm, 10 bis 40 Gewichtsteilen eines ersten, d.h. feineren Pulvers eines thermisch zersetzbaren Stoffes mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,01 bis 0,1 mm und 10 bis 40 Gewichtsteilen eines zweiten, d.h. gröberen Pulvers eines thermisch zersetzbaren Stoffes zusammengesetzt ist, z.B. durch Kompressionsformen zu einer Form mit angenähert den gewünschten Abmessungen formt und dann das so geformte Gebilde mit einer pulverförmigen Mischung in einer wäßrigen

Aufschlammung, falls erforderlich, von 100 Gewichtsteilen des gleichen Hydroxyapatitpulvers und 10 bis 40 Gewichtsteilen des feineren Pulvers des thermisch zersetzbaren Stoffes überzieht, um eine Überzugsschicht gewünschter Dicke zu bilden, worauf die Calcination und die Sinterung des so hergestellten zusammengesetzten Rohkörpers bei einer Temperatur im Bereich von 900 bis 1400 °C folgen.

Alternativ ist auch das im folgenden beschriebene Zweischrittverfahren geeignet. Danach wird eine pulverförmige Mischung von 100 Gewichtsteilen des Hydroxyapatitpulvers und 10 bis 40 Gewichtsteilen des feineren Pulvers des thermisch zersetzbaren Stoffes zunächst zu einem mikroporösen Sinterkörper mit Poren von 0,01 bis 0,1 mm Durchmesser und einer Biegefestigkeit von wenigstens 981 N/cm² gesintert, und dieser Sinterkörper wird zu Körnern von 0,05 bis 0,2 mm Durchmesser zerkleinert. Dann werden die Körner mit 10 bis 40 Gewichtsteilen des gröberen Pulvers des thermisch zersetzbaren Stoffes vermischt, und diese Mischung wird zur Form des Kerns geformt, der mit einer pulverförmigen Mischung des Hydroxyapatitpulvers und des feineren Pulvers des thermisch zersetzbaren Stoffes in einer gewünschten Dicke zu einem zusammengesetzten Aufbau aus Kern und Überzugsschicht überzogen^{wird}, der der Calcination und Sinterung zu unterwerfen ist.

Der Kern-Überzugsschicht-Aufbau des zusammengesetzten Knochenersatzteils ist schematisch in Fig. 2 durch einen vergrößerten Querschnitt veranschaulicht. Der Teil ist aus dem Kern A und der Überzugsschicht B gebildet, und der Kern A hat seinerseits ein binäres poröses Gefüge, das aus der mikroporösen Matrix 1 gebildet ist, die die Mikroporen 2 mit einem Porendurchmesser von 0,01 bis 0,1 mm und größere Poren 3 mit einem Porendurchmesser von 0,2 bis 2 mm enthält, die durch die Matrix 1 verteilt sind, während die Überzugsschicht B das gleiche mikroporöse Ge-

füge wie die Matrix 1 des Kerns A hat, jedoch nur die Mikroporen 2 mit einem Porendurchmesser von 0,01 bis 0,1 mm enthält.

Im folgenden werden Beispiele zur Erläuterung der gesinterten porösen Hydroxyapatitmaterialien gemäß der Erfindung in der Form einer Knochenfüllung und in der Form eines künstlichen Prothesenknochenteils in mehr Einzelheiten gegeben.

Beispiel 1

Nach dem Naßverfahren synthetisierter Hydroxyapatit wurde 1 h bei 900 °C calciniert und in einer Kugelmühle zu einem feinen Pulver mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von etwa 0,5 µm pulverisiert. Das Hydroxyapatitpulver wurde gleichmäßig mit 2 Gew.% Polyvinylalkohol in einer 13-gew.%igen wäßrigen Lösung als Bindemittel und 50 Gew.% eines kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,05 mm vermischt. Die Pulvermischung wurde zu Körnern mit einem Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 3,0 mm granuliert, und die Körner wurden 1 h bei 1350 °C gesintert. Die so erhaltenen gesinterten Hydroxyapatitkörner hatten ein offenporiges Gefüge mit einem Durchschnittsporendurchmesser von 0,05 mm und einer Porosität von 26 %.

Als der oben erhaltene körnige Hydroxyapatit-Sinterkörper mit einer gleichen Gewichtsmenge einer physiologischen Salzlösung gemischt wurde, erhielt man eine aufgeschlammte Mischung, die als Knochenfüllung brauchbar war. So wurde das aufgeschlammte Füllmaterial beim Vorgang zum Füllen eines verlorenen Teils der Unterkieferknochen von Kaninchen verwendet, und man fand, daß ein Ausheilen leicht erhalten werden konnte, ohne daß Füllteilchen an der Wundoberfläche an der Haut hafteten.

Eine mikroskopische Untersuchung des Knochengewebes der so operierten Kaninchenunterkiefer wurde nach 12 Wochen und nach 24 Wochen seit der Operation durchgeführt, wobei man folgende Ergebnisse erhielt.

Nach 12 Wochen hatte das neu gebildete Knochengewebe, das in den Poren der Hydroxyapatitkörner gebildet war, ein klar erkennbares lamellares Gefüge mit wachsender Dicke und Dichte. Man stellte fest, daß das Auftreten von Osteoklastzellen teilweise eine Absorption des neu gebildeten Knochens des lamellaren Gefüges zeigte, der im Kontakt mit den Hydroxyapatitkörnern gebildet war, was den aktiven Fortschritt des Mechanismus der Knochenneubildung zeigte. Außerdem wurde ein Rückgang in dem durch die zwischenliegenden Hydroxyapatitkörner eingenommenen Volumenanteil festgestellt.

Andererseits war der Zustand der Knochenhaut des Matrixknochens nahezu normal, während ein lamellares Gefüge in den neu gebildeten Knochen an der Außenseite des Matrixknochens mit einer Einschichtanordnung von Knochenbildungszellen längs dessen Umfang gefunden wurde.

Nach 24 Wochen hatten die in den Poren der Hydroxyapatitkörner neu gebildeten Knochen eine erhöhte Dicke und Dichte und ließen erkennen, daß die Hydroxyapatitkörner zwischen den neu gebildeten Knochen verteilt waren. Die Lücken im neu gebildeten Knochen waren mit gesteigter Regelmäßigkeit angeordnet, und die Lamellen waren in der Richtung der Längsachse des Unterkieferknochens ausgerichtet. Weiter wurde die Bildung eines erweiterten Haversschen Kanals und Knochenmarks festgestellt, während die Hydroxyapatitkörner verschwunden waren, indem sie durch ein netzwerkartiges oder unregelmäßiges Knochengewebe ersetzt waren, das sich stattdessen gebildet hatte.

Vergleichsbeispiel 1

Zum Vergleich wurde der gleiche Versuch wie oben mit Kaninchen als Versuchstieren unter Verwendung einer Aufschlammung von porösem Hydroxyapatitpulver mit einem Teilchendurchmesser von 5 bis 10 μm durchgeführt, das durch Calcinierung und Pulverisierung des Naßverfahren-Hydroxyapatits in der gleichen Weise wie im Beispiel 1, jedoch ohne Granulierung und Sintern, in gleicher Gewichtsmenge einer physiologischen Salzlösung hergestellt war.

Die Ergebnisse waren, daß Schwierigkeiten bei der Wundnahtbildung aufgrund des Haftens der aufgeschlammten Teilchen an der Wundoberfläche auf der Haut angetroffen wurden. Die mikroskopische Beobachtung des Knochengewebes zeigte folgende Änderungen nach 12 und 24 Wochen nach der Operation.

Nach 12 Wochen seit der Operation war der Zustand der Knochenhaut auf dem Matrixknochen etwa der gleiche wie im Beispiel 1 und zeigte eine dicke Schicht eines lamellaren Knochens an der Oberfläche. Und zwar hatte das neu gebildete Knochengewebe, das die Poren der Körner ausfüllte, eine erhöhte Dicke und Dichte. Man fand, daß das neu gebildete Knochengewebe direkt mit den Hydroxyapatitteilchen an vielen Punkten verbunden war, doch stellte man keine Änderung in der äußeren Gestalt der Körner fest.

Nach 24 Wochen fand man, daß die Poren der Körner mit dem neu gebildeten Knochengewebe gefüllt waren, obwohl einige der Hydroxyapatitkörner vom faserigen Bindegewebe umgeben waren. Wenn man das Ergebnis mit dem Beispiel 1 vergleicht, war die Menge des faserigen Bindegewebes größer, doch die Aktivität des Knochengewebes war geringer bei dementsprechend langsamerem Fortschritt des Mechanismus der Knochenneubildung in den Teilen in direkter Bindung mit den Hydroxyapatitkörnern.

Beispiel 2

Nach dem Naßverfahren synthetisierter Hydroxyapatit wurde 1 h bei 900 °C calciniert und dann in einer Kugelmühle zu einem Pulver mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,5 µm pulverisiert. Das Pulver wurde mit 2 Gew.% Polyvinylalkohol in einer wäßrigen Lösung als Bindemittel vermischt und zu Körnern mit einem Durchmesser im Bereich von 0,05 bis 0,10 mm granuliert.

Die so erhaltenen Körner in einer Menge von 100 Gewichtsteilen wurden gleichmäßig mit je 15 Gewichtsteilen eines feineren und eines gröberen kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,08 mm bzw. 0,2 mm vermischt, und die Pulvermischung wurde durch Kompressionsformen bei einem Formdruck von 500 bar zu einer Form geformt, die 1 h einem Sintern bei 1350 °C unterworfen wurde.

Der so erhaltene Hydroxyapatitsinterkörper mit offenporigem Gefüge hatte eine Porosität von 32 %, wobei die Porendurchmesserverteilung zwei Maxima bei 0,05 bis 0,08 mm und bei etwa 0,2 mm hatte. Die Biegefestigkeit dieses porösen Sinterkörpers war 1008 N/cm².

(Ein aus den gleichen Hydroxyapatitkörnern unter Zumischen nur des feinsten kristallinen Cellulosepulvers geformter und gesinterter Hydroxyapatitsinterkörper hat eine Biegefestigkeit von 1427 N/cm².)

Der so erhaltene Sinterkörper wurde in kleine Stücke geschnitten, deren jedes Abmessungen von 3 mm x 4 mm x 6 mm hatte, und die Stücke wurden nach Sterilisation in einer herkömmlichen Weise in die Unterkiefer^{knochen} von fünf Kaninchen eingepflanzt, deren jedes ein Körpergewicht von 2,5 bis 3,0 kg hatte. Die sezierende Untersuchung der Kaninchen 8 Wochen nach der Operation zeigte eine teilweise Absorption des Hydroxyapatitsinterkörpers und eine vollständige Haftung des neu gebildeten Knochens an der Oberfläche des Sinterkörpers. Dieses Ergebnis belegt die klinische Brauchbarkeit des künstlichen Knochenersatzteils gemäß

der Erfindung als Prothesematerial für verlorene Teile von Kieferknochen.

Zum Vergleich dient ein ähnlicher Implantationsversuch mit Kaninchen unter Verwendung von Stücken eines in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, hergestellten Hydroxyapatitsinterkörpers, in dem die feineren Poren eine Durchmesser-Verteilung im Bereich von 1 bis 5 μm hatten. Das Ergebnis war, daß eine geringe Absorption des Sinterkörpers gefunden wurde.

Beispiel 3

Das gleiche wie das im Beispiel 2 verwendete Naßverfahren-Hydroxyapatitmaterial wurde 1 h bei 900 °C calciniert und zu einem Pulver mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,5 μm pulverisiert. Eine Pulvermischung von 100 Gewichtsteilen des oben hergestellten Hydroxyapatitpulvers mit 2 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol als wäßriger Lösung und 15 Gewichtsteilen eines kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,03 mm wurde sorgfältig vermischt und zu Körnern mit Durchmesser im Bereich von 0,05 bis 0,10 mm granuliert. Die Körner wurden weiter mit 15 Gewichtsteilen eines anderen kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 1 mm vermischt, und die Mischung wurde durch Kompressionsformen bei einem Formdruck von 500 bar zu einer Form geformt, die 1 h einem Sintern bei 1350 °C unterworfen wurde, um einen Sinterkörper zu ergeben. Die physikalischen Eigenschaften dieses Sinterkörpers waren etwa gleich denen des im Beispiel 2 hergestellten Sinterkörpers.

Beispiel 4

Nach dem Naßverfahren synthetisierter Hydroxyapatit wurde 1 h bei 900 °C calciniert und in einer Kugelmühle zu einem Pulver mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,5 μm

pulverisiert. Das Hydroxyapatitpulver wurde mit 2 Gew.% Polyvinylalkohol in einer wäßrigen Lösung als Bindemittel vermischt und zu Körnern mit Durchmessern im Bereich von 0,05 bis 0,10 mm granuliert.

Man stellte eine Mischung her, die aus 100 Gewichtsteilen der so hergestellten Körner, 15 Gewichtsteilen eines ersten kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,05 mm und 15 Gewichtsteilen eines zweiten kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,2 mm zusammengesetzt war, und formte sie durch Kompressionsformen bei einem Formdruck von 500 bar zu einer Form. Andererseits wurde eine wäßrige Aufschlammung durch Dispergieren von 100 Gewichtsteilen der Hydroxyapatitkörner und 15 Gewichtsteilen des ersten kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,05 mm in 150 Gewichtsteilen Wasser gebildet, und die durch Kompressionsformen hergestellte bestimmte Form wurde mit der wäßrigen Aufschlammung zur Bildung einer Überzugsschicht gleichmäßiger Dicke überzogen, worauf ein Sintern von 1 h bei 1350 °C folgte.

Der so erhaltene Sinterkörper hatte einen Kern-Überzugsschicht-Aufbau, dessen Kern ein poröser Körper von offenzelligem Gefüge mit einer Porosität von 32 % und einer Porendurchmesserverteilung mit zwei Maxima bei etwa 0,05 mm und bei etwa 0,2 mm war, während die Überzugsschicht, die ebenfalls von offenporigem Gefüge war, eine Dicke von 0,5 mm und einen Durchschnittsporendurchmesser von 0,05 mm hatte. Die Biegefestigkeit dieses Sinterkörpers mit Kern-Überzugsschicht-Aufbau war 1427 N/cm² in der Matrix des Kerns, d.h. in dem ^{und größeren} die feineren Poren mit einem Durchschnittsporendurchmesser von 0,05 mm ^{bzw. 0,2 mm} enthaltenden Teil, während die Biegefestigkeit des gesamten Körpers 1570 N/cm² war.

Der oben hergestellte Sinterkörper wurde in kleine Stücke geschnitten, deren jedes Abmessungen von 3 mm x 4 mm x 6 mm einschließlich der Überzugsschicht auf einer Oberfläche hatte, und die Stücke wurden beim Implantationsversuch in der gleichen Weise wie im Beispiel 2 unter Verwendung von fünf Kaninchen als Versuchstieren verwendet. Die Ergebnisse der sezierenden Untersuchung der Kaninchen nach 2 Monaten Pflege waren, daß der Hydroxyapatitsinterkörper bei vollständiger Bindung zwischen dem neu gebildeten Knochen und der Oberfläche des Sinterkörpers teilweise absorbiert war. Es wurde kein bestimmter Unterschied zwischen den Bedingungen an der Oberfläche der Überzugsschicht und dem Querschnitt des Kerns gefunden.

Beispiel 5

Körner mit Durchmessern von etwa 1 bis 2 mm, die aus einer Pulvermischung hergestellt waren, die aus 100 Gewichtsteilen des feinen Hydroxyapatitpulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,5 μ m, wie es im vorigen Beispiel verwendet wurde, 2 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol und 15 Gewichtsteilen eines kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,05 mm zusammengesetzt war, wurden 1 h einem Sintern bei 1350 °C unterworfen.

Getrennt davon wurde eine wäßrige Aufschlämmung durch Dispergieren von 100 Gewichtsteilen des Hydroxyapatitpulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,5 μ m, 2 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol als wäßrige Lösung und 15 Gewichtsteilen eines kristallinen Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 0,05 mm in 150 Teilen Wasser hergestellt, und die Aufschlämmung wurde auf die Innenwände einer Form in einer Dicke von etwa 1 mm aufgetragen. Die so beschichtete Form wurde dann mit einer gleichmäßigen Mischung der oben beschriebenen gesinterten Körner und von 15 Gewichtsteilen eines kristallinen

Cellulosepulvers mit einem Durchschnittsteilchendurchmesser von 1 mm gefüllt, und nachdem die aus der Aufschlämmung gebildete Überzugsschicht vollkommen getrocknet war, wurde der Füllkörper aus der Form entnommen und 1 h bei 1350 °C gesintert. Der so erhaltene Sinterkörper mit einem Kern-Überzugsschicht-Aufbau hatte eine so hohe Biegefestigkeit wie die des im vorigen Beispiel hergestellten Sinterkörpers und war ebenfalls als Prothesen-Knochenersatzteil brauchbar.

- 24 -
- Leerseite -

FIG. 1

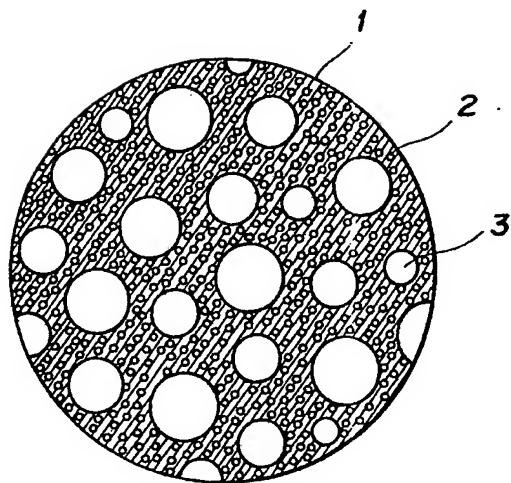


FIG. 2

